

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	Format
				Display Selected Free

1. ☐ 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004573779

WPI Acc No: 1986-077123/198612

XRAM Acc No: C86-032835

New 2-fluoroalkoxy-pyridyl-methylthio or
sulphonyl-benzimidazole(s) - useful as antiulcer agents, prepd. from e.g.
2-halomethyl-4-fluoroalkoxy-pyridine cpd. and 2-mercapto-benzimidazole
cpd.

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Inventor: LEWIN J H; MAKI Y; NOHARA A

Number of Countries: 013 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 174726	A	19860319	EP 85305458	A	19850731	198612 B
AU 8545895	A	19860220				198615
JP 61050978	A	19860313				198617
NO 8503226	A	19860310				198617
DK 8503564	A	19860217				198621
ZA 8506117	A	19860214	ZA 856117	A	19850813	198622
HU 39444	T	19860929				198645
US 4628098	A	19861209	US 85760568	A	19850729	198652
ES 8607288	A	19861101	ES 546152	A	19850814	198701
US 4689333	A	19870825	US 86937193	A	19861202	198736
CN 8506134	A	19870304				198821
EP 174726	B	19890426				198917
DE 3569736	G	19890601				198923
CA 1255314	A	19890606				198927
SU 1507211	A	19890907	SU 3947161	A	19850814	199026
JP 90044473	B	19901004	JP 84171069	A	19840816	199044
KR 9202128	B1	19920312	KR 855863	A	19850814	199344
DK 171340	B	19960916	DK 853564	A	19850806	199643

Priority Applications (No Type Date): JP 84171069 A 19840816

Cited Patents: EP 80602; BE 898880; EP 5129

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 174726	A	E	23		
EP 174726	B	E			
DK 171340	B			C07D-401/12	Previous Publ. patent DK 8503564
KR 9202128	B1			C07D-401/12	

Abstract (Basic): EP 174726 A

Benzimidazole derivs. of formula (I) and their pharmacologically acceptable salts are new: R1 = H, MeO or CF3; R2 and R3 = H or Me; R4 = 2-5C fluoroalkyl; n = 0 or 1.

Specifically R1 = R3 = H R2 = Me R4 = 2-3C fluoroalkyl.

USE/ADVANTAGE - (I) have gastric acid secretion inhibiting gastric mucous membrane protecting and anti-ulceration activity. They can therefore be used as antiulcer agents and for treating gastritis in mammals. Dose is 0.01-30 (pref. 0.1-3)mg/kg p.o. (I) have low toxicity. (A dose of 2000 mg/kg p.o in mice of I; R1 = R3 = H, R2 = Me, R4 = CH2 CF2 CF3, n = 1) in mice (p.o) caused no fatality) and are relatively stable.

Title Terms: NEW; FLUORO; ALKOXY; PYRIDYL; METHYL; THIO; SULPHINYL;
BENZIMIDAZOLE; USEFUL; ANTIULCER; AGENT; PREPARATION; HALOMETHYL; FLUORO;
ALKOXY; PYRIDINE; COMPOUND; MERCAPTO; BENZIMIDAZOLE; COMPOUND

Derwent Class: B02
International Patent Class (Main): C07D-401/12
International Patent Class (Additional): A61K-031/44; C07D-213/68;
C07D-235/00; C07D-213-00; C07D-235-00; C07D-401/12
File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	Display Selected	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections			Free	

© 2003 The Dialog Corporation

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-50978

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 D 401/12
 // A 61 K 31/44
 C 07 D 213/68
 (C 07 D 401/12
 213:00
 235:00)

識別記号

ACL

庁内整理番号

7431-4C

7138-4C

④ 公開 昭和61年(1986)3月13日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

④ 発明の名称 ビリジン誘導体およびその製造法

① 特 願 昭59-171069

② 出 願 昭59(1984)8月16日

⑦ 発 明 者 野 原 昭
 ⑦ 発 明 者 牧 良 孝
 ⑧ 出 願 人 武田薬品工業株式会社
 ⑧ 代 理 人 弁理士 天井 作次

京都市西京区大原野上里鳥見町15番地の12
 京都市西京区大原野上里鳥見町5番地の17
 大阪市東区道修町2丁目27番地

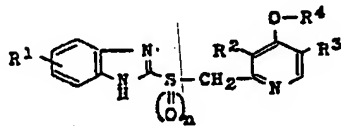
明 細 書

1. 発明の名称

ビリジン誘導体およびその製造法

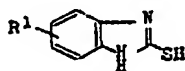
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



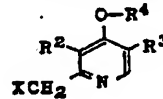
〔式中、R¹ は水素、メトキシまたはトリフルオロメチルを、R² および R³ は同一または異なって水素またはメチルを、R⁴ は炭素数2ないし5のフッ素化された低級アルキルを、n は0または1をそれぞれ示す。〕で表わされるビリジン誘導体またはその塩。

(2) 一般式

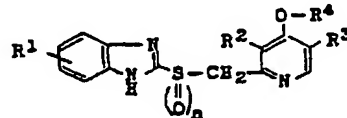


〔式中、R¹ は水素、メトキシまたはトリフルオ

ロメチルを示す。〕で表わされる化合物と一般式



〔式中、R² および R³ は同一または異なって水素またはメチルを、R⁴ は炭素数2ないし5のフッ素化された低級アルキルを、X はハロゲン原子をそれぞれ示す。〕で表わされる化合物とを反応させ、必要により酸化反応に付すことを特徴とする一般式



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴ および n は前記と同意義を有する。〕で表わされるビリジン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、抗癌剤などとして有用なビリジン

誘導体およびその製造法に関する。

従来の技術

抗潰瘍作用を有するピリジン誘導体としては、たとえば特開昭54-141783号公報、特開昭58-135881号公報などに記載された化合物が知られている。

しかしながら、これらの公知化合物は胃酸抑制作用を有するが、胃粘膜防禦作用は弱く、抗潰瘍剤としては必ずしも満足すべきものとは言い難い。さらには、不安定で分解しやすいという物性上の短点も認められる。

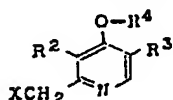
発明が解決しようとする問題点

消化器潰瘍は胃酸、ペプシン等の攻撃因子と粘膜分泌、粘膜血流等粘膜側の防禦因子間のバランスの乱れにより生じるものと考えられている。従って攻撃因子である胃酸分泌を抑制する作用と同時に胃粘膜の防禦能を増強する作用を併有する薬剤が求められていた。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、経れた胃酸分泌抑制作用、胃粘

ロメチルを示す。)で表わされる化合物と一般式



(III)

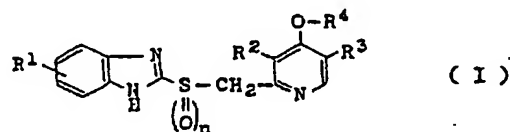
〔式中、R² および R³ は同一または異なって水素またはメチルを、R⁴ は炭素数2ないし5のフッ素化された低級アルキルを、Xはハロゲン原子をそれぞれ示す。〕で表わされる化合物とを反応させ、必要により酸化反応に付すことを特徴とする化合物(Ⅰ)の製造法である。

上記式中、R⁴ で表わされる炭素数2ないし5のフッ素化された低級アルキルとしては、たとえば2,2,2-トリフロロエチル、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロピル、2,2,3,3,3-テトラフロロプロピル、1,1,1-トリフロロメチル-2,2,2-トリフロロエチル、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブチル、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンチルなどが挙げられる。

Xで示されるハロゲン原子としては、たとえば

膜防禦作用、抗潰瘍作用などを有する抗潰瘍剤を得る目的で鋭意研究したところ、ある種のピリジン誘導体が該目的に合致することを見出し、さらに研究した結果、本発明を完成した。

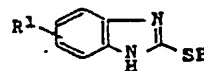
本発明は、(1) 一般式



(I)

〔式中、R¹ は水素、メトキシまたはトリフルオロメチルを、R² および R³ は同一または異なって水素またはメチルを、R⁴ は炭素数2ないし5のフッ素化された低級アルキルを、nは0または1をそれぞれ示す。〕で表わされるピリジン誘導体またはその塩。

(2) 一般式



(II)

〔式中、R¹ は水素、メトキシまたはトリフルオ

ロメチル、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

R¹ の位置としては、4位および5位のうち、5位が好ましい。

本発明の目的化合物であるサルファイド誘導体(Ⅰ)(n=0)は原料化合物(Ⅱ)と(Ⅲ)とを反応させることにより製造することが出来る。本反応は、塩基の存在下に行なうと好都合である。該塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ない

し4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約20℃ないし80℃である。反応時間は、約0.2ないし24時間、さらに好ましくは約0.5ないし2時間である。

また本発明の目的化合物であるスルフィニル誘導体(I)(n=1)は、化合物(I)(n=0)を酸化反応に付すことにより製造出来る。ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、亜硫酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることが出来る。酸化剤の使用量は、化合物(I)(n=0)に対してほぼ当量ないしはやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好

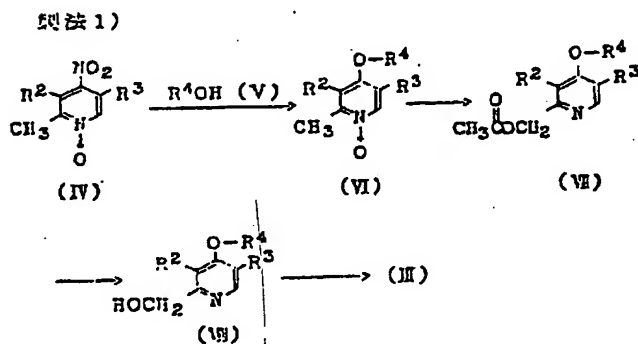
ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は氷冷下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、氷冷下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

上記の反応により生成した目的化合物(I)は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

本発明の化合物(I)は、通常用いられる手段により薬理学的に許容され得る塩にしてもよい。該塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

化合物(I)において、n=0である化合物の塩は安定であり、n=1である化合物の塩は、水溶液として不安定ではあるが存在し得る。

次に、原料化合物(II)の製法について説明する。



一般式(IV)で示されるニトロ化合物(式中 R^2 、 R^3 は前記と同意義を表わす)に塩基の存在下、アルコール誘導体 $R^4OH(V)$ (式中 R^4 は前記と同意義を表わす)を反応させることにより、一般式(VI)(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記と同意義を表わす)のアルコキシ誘導体を得ることが出来る。反応に用いられる塩基としては、たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属、^三n-ブトキシカリ、プロポキシナトリウムのようなアルコラートや炭酸カ

リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、カリウム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、^{R4OHのものの1当量}テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は氷冷下ないし溶媒の沸点付近までの適宜の温度が選ばれる。反応時間は、約1ないし48時間である。

このようにして得られた化合物(VI)を無水酢酸単独もしくは、酸、過塩素酸等の強酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより一般式(VII)で示される2-アセトキシメチルピリジン誘導体(VII)(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記と同意義を表わす。)が得られる。反応時間は、通常約0.1ないし10時間である。

ついで、化合物(Ⅶ)をアルカリ加水分解することにより一般式(Ⅳ)で示される2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体〔式中 R^2 , R^3 , R^4 は前記と同意義を表わす。〕を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20°ないし60℃、反応時間は約0.1ないし2時間である。

さらに化合物(Ⅳ)を塩化チオニルのような塩化剤でハロゲン化することにより一般式(Ⅲ)で示される2-ハロゲノメチルピリジン誘導体〔式中 R^2 , R^3 , R^4 は前記と同意義を表わし、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表わす。〕を製造することが出来る。用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20°ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。

(Ⅳ)を製造することができる。反応温度は約20°ないし80℃、反応時間は約0.5ないし4時間である。

次に、本発明の化合物の薬理作用について述べる。

消化器病のモデルとしては、水浸拘束ストレス潰瘍、インドメタシン潰瘍、エタノールによる胃粘膜損傷等種々の潰瘍モデルがあるが、ヒトの胃潰瘍に非常に近いモデルと考えられるものに、佐藤らのGastroenterology, 81巻, 719頁, 1981年に報告されたインドメタシン胃幽門前庭部潰瘍があり、実験系として有用性が高い。従って、以下に本実験系を用いた目的化合物(Ⅰ)

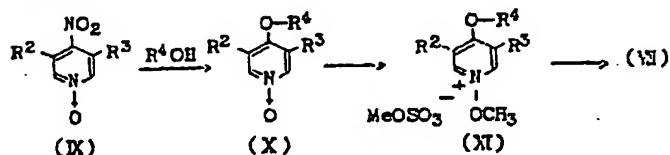
と公知化合物の代表例とについての抗潰瘍作用のデータを示す。

実験方法：

生後7週令のSprague Danley系雄性ラットを24時間絶食後実験に供した。被験化合物を経口ゾンデを用いて胃内に投与し、30分後にインドメタシン30mg/kgを皮下投与した。インドメタ

シタシタ化合物(Ⅲ)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水酸塩であるが、これは通常直ちに化合物(Ⅱ)との反応に用いるのが好ましい。

製法2)



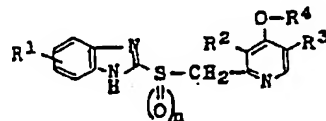
前記の製法1)の場合と同様の反応により一般式(Ⅲ)〔式中 R^2 , R^3 は前記と同意義を表わす。〕の化合物を一般式(Ⅴ)〔式中 R^2 , R^3 , R^4 は前記と同意義を表わす。〕の化合物(Ⅴ)に導く。

ついで化合物(Ⅴ)を硫酸ジメチルでメチル化して一般式(Ⅵ)〔式中 R^2 , R^3 , R^4 は前記と同意義を表わす。〕とする。通常溶媒を用いる必要はなく、反応温度は約100°ないし120℃、反応時間は約0.1ないし4時間である。

さらに、化合物(Ⅵ)をメタノール中で過硫酸アンモニウムまたはその他の過硫酸塩のようなラジカル源と反応させることにより前記の化合物

シン投与30分後から1時間の間ラットに閉型胸料(日本クレア, CE-2)を与え、自由に摂食させた。インドメタシン投与5時間後に1%エバンスブルー液1mlをラット尾静脈に投与した後、炭酸ガスで動物を致死せしめた。胃を食道および十二指腸とともに摘出し、食道をクリップで閉塞した後、十二指腸から胃内に1%ホルマリン液10mlを注入した後、十二指腸をクリップで閉塞し、胃全体を1%ホルマリン液中に浸した。約15分後に大群に沿って胃を切開し、胃幽門前庭部に生じた粘膜損傷部位の面積を實體顕微鏡(×10倍)を用いて計測した。個々の動物で損傷の総面積を測り、各群毎に面積の平均値を算出し、対照群の値との差から抑制率を求めた。なお被験化合物およびインドメタシンはいずれも5%アラビウム液に懸濁し、2ml/kgの容量を投与した。

実験成績：



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	抗潰瘍作用 ^{a)} ID ₅₀ (mg/kg, p.o.)
H	H	H	CH ₂ CF ₃	1	2.4
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	1	<1.0
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	1	1.3
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	1	<1.0
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	1	1.3
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	1	<1.0
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	0	3.7
5-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ *1		21.0
5-CF ₃ ^{b)}	CH ₃	H	CH ₃ *2		5.5

* 1 特開昭54-141783 実施例23の化合物

* 2 特開昭58-135881 実施例3の化合物

a) 一群6匹のラットを用い、いずれの化合物も1.3.10および30mg/kgを投与し、ID₅₀を求めた。

このように、本発明化合物は公知化合物に比べて、約1.5ないし20倍以上優れた抗潰瘍作用を

示す。2つ、本発明の化合物(I)は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃酸分泌作用、抗潰瘍作用を示す。

本発明の化合物(I)の毒性については、例えば、抗潰瘍作用の実験に用いた化合物(R¹=H, R²=CH₃, R³=H, R⁴=CH₂CF₂CF₃, n=1の化合物)をマウスに2000mg/kg経口投与しても死亡例を認めなかった。したがって、化合物(I)は低毒性である。

このように、本発明の化合物(I)は、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用等の作用を有し、毒性は低く、しかも化学物質として比較的安定である。したがって、本発明の化合物(I)は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、ヒトなど)の消化器潰瘍の治療に用いることができる。

本発明の化合物(I)を哺乳動物の消化器潰瘍の治療に抗潰瘍剤として用いるには、たとえば化合物(I)を薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、カプセル剤、錠剤、顆

粒剤などの剤型にして経口的に投与することができる。その投与量は、約0.01~30mg/kg/日、さらに好ましくは、約0.1~3mg/kg/日である。

また、本発明の化合物(I)において、n=0の化合物は、n=1の化合物を製造するための原料化合物として有用である。

実施例

次に、本発明方法に用いられる原料化合物および本発明の化合物(I)の製造方法を、それぞれ参考例および実施例により具体的に説明する。

参考例1

2,3-ジメチル-4-ニトロビリジーン-1-オキシド(2g)を2,2,3,3-テトラフロロプロパノール(10ml)にとかし、室温で少しずつトキシカリウム(1.6g)を加えたのち、50~90℃で22時間加熱した。反応液を水でうすめ、クロロホルムで抽出後硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲル(70g)のカラムにかけ、メタノール-クロロホルム(1:10)で溶出し、酢酸エチルエステル-ヘキサンから再

結晶すると、2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3-テトラフロロプロポキシ)ビリジーン-1-オキシドの無色針状品2.6gが得られた。融点138~139℃

上記と同様の方法により、原料化合物(IV)より化合物(VI)を製造した。

化合物(VI)			
R ²	R ³	R ⁴	融点(℃)
H	H	CH ₂ CF ₃	148~150
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	138~139

参考例2

2,3-ジメチル-4-ニトロビリジーン-1-オキシド(20g)、メチルエチルケトン(30ml)、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール(305ml)、無水炭酸カリウム(329g)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(207g)の混合物を70~80℃で4.5日間加熱攪拌したのち、不溶物をろ去し、濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネ

シウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出し、酢酸エチルエステル-ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジン-1-オキシドの無色針状品2.4gが得られた。融点148~149℃

上記と同様の方法により、原料化合物(IV)より化合物(VI)を製造した。

化 合 物 (VI)			
R ²	R ³	R ⁴	融 点 (℃)
CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	131.0~131.5
H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	153~154
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	79~81
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	140~142
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	油 状
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	143.5~144.5
CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	138~139

化 合 物 (VII)			
R ²	R ³	R ⁴	融 点 (℃)
H	H	CH ₂ CF ₃	油 状
CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	93.5~94.0
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	油 状
CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	油 状
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	87~89
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	88~89
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	98~99
CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	67~68

実施例 4

3,5-ジメチル-4-ニトロピリジン-1-オキシド(2.0g)、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール(10g)の溶液に0℃でヒートキシカリウム(2g)を15分間かけて少しずつ加えたのち、60℃で18時間かき混ぜた。反応混合物にクロロホルムを加え、セライトろ過したのち、シリカゲル(80g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(1:1)

実施例 3

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-テトラフロロプロポキシ)ピリジン-1-オキシド(2.6g)、無水酢酸(8ml)の溶液に濃硫酸(2滴)を加え、110℃で4時間かき混ぜたのち、濃縮した。残留物をメタノール(20ml)に溶かし、水酸化ナトリウム(1.2g)の水(5ml)溶液を加え、室温で30分間かき混ぜた。濃縮後水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。酢酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出し、インプロピルエーテルより再結晶すると、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,2,3,3,3-テトラフロロプロポキシ)ピリジンの黄色結晶1.6gが得られた。融点67~68℃

上記と同様にして以下の化合物(IV)を化合物(VI)より製造した。

次いで20%メタノール-酢酸エチルエステルで溶出し、エーテル-ヘキサンから再結晶すると3,5-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジン-1-オキシドの結晶2.6gが得られた。融点89~91℃

上記と同様にして化合物(IX)から化合物(X)を製造した。

化 合 物 (X)			
R ²	R ³	R ⁴	融 点 (℃)
CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	82~94
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	138~139

実施例 5

3,5-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジン-1-オキシド(2.5g)、ジメチル硫酸(1ml)の混合物を120℃で30分間加熱したのち、メタノール(12.5ml)を加え、80℃で過硫酸アンモニウム(4.3g)の水(20ml)-メタノール(10ml)溶液を30分間かけて滴下し、そのまま30

分間かき混ぜた。硫酸後水を加え、炭酸ナトリウムで中和したのち、クロロホルム抽出した。炭酸ナトリウムで乾燥後母液を留去すると、3, 5-ジメチル-2-ヒドロキシメチル-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジンが油状物として2.2g得られた。

上記と同様にして化合物(X)より化合物(Ⅳ)を合成した。

化 合 物 (Ⅳ)				
R ²	R ³	R ⁴	融 点(℃)	
H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	116~119	
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	62~ 63	

実施例 1

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジン(350mg)のクロロホルム溶液(10ml)に塩化チオニル(0.2ml)を加え、30分間加熱還流したのち濃縮し、残留物をメタノール(5ml)にとかし、2-メルカプトベンゾイミダゾール

(200mg), 28%ナトリウムメトキシド溶液(1ml), メタノール(6ml)に加え、30分間加熱還流した。メタノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエステルで抽出し、稀水酸化ナトリウム溶液で洗滌後、硫酸マグネシウムで乾燥した。母液を留去後シリカゲル(20g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-[3-メチル-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジ-2-イル]メチルチオベンゾイミダゾール・½水和物の無色板状晶370mgが得られた。融点145~146℃以下、上記と同様にして化合物(Ⅱ)と(Ⅲ)とを反応させ、目的化合物(Ⅰ)(n=0)を製造した。

化 合 物 (Ⅰ) (n=0)					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融 点(℃)	
H	H	H	CH ₂ CF ₃	138~139	
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	149~150	
H	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	168~170	
H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	151.5~152.0	
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	125~126	
H	H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	151~152	
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	油 状	
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	134~135	
H	H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	148~149	
H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	158~160	
5-CF ₃	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	92~ 93	
5-OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	159~160	
5-OCH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	152~153	

*3: ½ H₂O (25%水)

実施例 2

2-(3-メチル-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジ-2-イル)メチルチオベンゾイミダゾール(22g)のクロ

ロホルム(20ml)溶液に氷冷下でクロロ過安息香酸(1.3g)のクロロホルム(15ml)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗滌した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-[3-メチル-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジ-2-イル]-メチルスルフィニルベンゾイミダゾールの微黄色プリズム晶1.78gが得られた。融点161~163℃(分解)

以下同様の方法で化合物(Ⅰ)(n=0)より化合物(Ⅰ)(n=1)を製造した。

化 合 物 (Ⅰ) (n=1)					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融 点(℃)	
H	H	H	CH ₂ CF ₃	176~177	
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	178~182(d)	
H	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	175~177(d)	
H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	177~178(d)	

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点(℃)
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	148~150(d)
H	H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	145~148(d)
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	132~133
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	147~148(d)
H	H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	136~139(d)
H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	157~159
5-CF ₃	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	161~162(d)
5-OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	140.5~142(d)
5-OCH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	162~163(d)

(注) (d): decomposition (分解)

発明の効果

本発明の化合物(I)は、強い胃酸分泌抑制作用と胃酸分泌防御作用とを併有し、その結果顕著な抗潰瘍作用を示し、また比較的高い物性的安定性を有し、マウスの急性毒性試験成績においても安全性が高い。従って本発明化合物(I)は胃酸過多、十二指腸潰瘍、胃炎などの予防並びに治療に有用である。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.